

TREATING AND PREVENTING AGENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Best Available Copy

Patent number: JP10259126
Publication date: 1998-09-29
Inventor: MIYAMOTO MASAOMI; OTA HIROYUKI; GOTO GIICHI
Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD
Classification:
- international: A61K31/12; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/55; A61K45/00
- european:
Application number: JP19980006261 19980116
Priority number(s):

Abstract of JP10259126

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine having very excellent effects of treatment, prevention and symptom development suppression for Alzheimer's disease, safer and almost not developing a hepatic toxicity, cholinergic adverse effects, etc., by combining idebenone with a compound having an acetylcholine esterase inhibition effect.

SOLUTION: This treating and preventing agent for Alzheimer's disease uses as a compound having an acetylcholine esterase inhibiting action, a compound of the formula [X is R<1> N<(R<1> is H, etc.), O or S; R<2> is H, etc.; ring A is a (substituted) benzene ring; (k) is 0-3; (m) is 1-8; (n) is 1-6], e.g. 3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-8-yl)-1-propanoe fumaric acid salt. A dosage ratio is 0.0005-1 pt.wt. compound of the formula based on 1 pt.wt. idebenone. In the treating, preventing and symptom development suppressing agent for Alzheimer's disease, another medicine can be simultaneously used besides idebenone and the compound of the formula.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-259126

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月29日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
A 6 1 K 31/12	A A M	A 6 1 K 31/12
31/445	A G A	31/445
31/47	A E D	31/47
31/55		31/55
45/00		45/00

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-6261	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成10年(1998) 1月16日	(72) 発明者	宮本 政臣 兵庫県宝塚市御殿山4丁目12番11号
(31) 優先権主張番号	特願平9-6147	(72) 発明者	太田 浩之 大阪府豊中市長興寺南1丁目4番14号の 303
(32) 優先日	平9(1997) 1月17日	(72) 発明者	後藤 義一 大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の 11
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病治療・予防剤

(57) 【要約】

【課題】優れたアルツハイマー病治療・予防剤の提供。

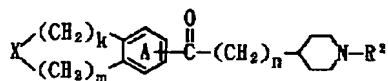
【解決手段】イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせるアルツハイマー病治療・予防剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせるアルツハイマー病治療・予防剤。

【請求項2】アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が、式

【化1】



〔式中、Xは R¹-N< (R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、kは0ないし3の整数、mは1ないし8の整数、nは1ないし6の整数を示す〕で表わされる化合物またはその塩である請求項1記載の剤。

【請求項3】アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が、3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン フマル酸塩である請求項1記載の剤。

【請求項4】アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン 塩酸塩、(S)-N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルエステルまたは9-アミノ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリンである請求項1記載の剤。

【請求項5】イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせる痴呆症進展抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせるアルツハイマー病治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アルツハイマー病は脳原発性の器質性脳疾患であると言われており、その病因は不明な部分が多い。しかしながら、現在、アルツハイマー病は少なくとも何らかの原因により脳に続発する器質性脳障害を特徴とする疾患であり、この疾患を治療する方法としては、この器質性脳障害を誘発する原疾患を治療する方法、器質性脳障害を直接誘発する病因を排除・治療する方法等が提案されている。アルツハイマー病の原疾患として

は、たとえば脳血管障害（例、脳出血や脳梗塞などの脳卒中、高血圧症、血管炎、血管奇形など）、退行変性疾患（例、ピック病、パーキンソン病、テンカン、水頭症など）、内分泌性疾患（例、粘液性水腫、アジソン病、下垂体機能低下症、低血糖症、ビタミン欠乏症など）、代謝性疾患（例、尿毒症、肝障害、酸素欠乏症など）、中毒性疾患（例、一酸化炭素中毒、マンガン中毒、アルコール中毒、慢性バルビツール中毒、コルサコフ病など）、感染症性疾患（例、慢性脳炎など）、腫瘍性疾患（例、癌の遠隔効果など）、外傷性疾患（例、頭部外傷など）などが挙げられ、複雑多岐である。アルツハイマー病を直接誘発する病因としては、遺伝子異常説（アルツハイマー遺伝子、ダウン症候群遺伝子など）、異常タンパク蓄積説〔アミロイド蛋白（老人斑）説、リン酸化神経原線維説など〕、アルミニウム蓄積説などが挙げられる。アルツハイマー病の発病および病状の進展は、上記のアルツハイマー病を誘発する原疾患とアルツハイマー病を直接誘発する病因との複雑な絡みにより起こるものと見なされている。

【0003】特開平3-81218号公報（USP 5,059,627）には、イデベノンを含む置換1,4-ベンゾキノ誘導体およびその対応ヒドロキノ誘導体が、優れた神経成長因子（nerve growth factor）の分泌誘導作用を有し、アルツハイマー病の治療に有効であることが記載されている。特開平7-61923号公報（EP-A-629400）には、イデベノンの高用量投与が、アルツハイマー型老年期痴呆症の治療に臨床的に有効であることが記載されている。ランセット（The Lancet）340巻、671頁、1992年には、コエンザイムQ₁₀、鉄剤およびビタミンB₆の組み合わせが、家族性アルツハイマー病の治療・進展予防に効果があると記載されている。特開平1-221316号公報には、イデベノンとビンボセチンとを組み合わせる脳循環代謝改善剤が記載されている。

しかしながら、イデベノンと他剤とを組み合わせるアルツハイマー病治療・予防剤に関しては報告されていない。

【0004】

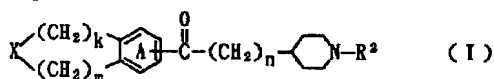
【発明が解決しようとする課題】現在、上記多因子が原因であるアルツハイマー病の治療・予防方法として、対症療法的に原疾患治療薬が単独で用いられているものの、十分な効果は得られていない。また、現在アルツハイマー病に対する治療薬として市販されているものは対症療法薬であるタクリン（1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン 塩酸塩）およびドネペジル（2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン 塩酸塩）のみであるが、肝臓毒性、コリン系の副作用などを有する点が問題である。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々検討した結果、イデベノンと他の薬剤、特にアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせる新規な合剤、配合剤または併用剤が、意外にも単剤を単独で用いる場合に比べて、より安全に副作用の発現を殆どみることなく、非常に優れたアルツハイマー病治療・予防効果、さらにアルツハイマー病の症状進展抑制効果が得られる等の臨床上用いられる医薬品として優れた効果を有することを見だし、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、痴呆症の治療剤または症状進展抑制剤、とりわけアルツハイマー型老年期痴呆症およびアルツハイマー病の治療剤または症状進展抑制剤として、イデベノンおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とを組み合わせる新規な治療・予防剤等に関する。

【0006】より具体的には、(1)イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせるアルツハイマー病治療・予防剤、(2)アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が、式

【化2】



〔式中、XはR¹-N<(R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、kは0ないし3の整数、mは1ないし8の整数、nは1ないし6の整数を示す〕で表わされる化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記)である前記(1)記載の剤、(3)アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が、3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノンフマル酸塩である前記(1)記載の剤、(4)アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン 塩酸塩、(S)-N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルエステルまたは9-アミノ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリンである前記(1)記載の剤、および(5)イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせる痴呆症進展抑制剤等に関する。

【0007】本発明で用いるイデベノンは、例えば特公昭62-3134号公報または米国特許第4,139,5

45号等に記載された化合物の一般名であり、その化学名は、6-(10-ヒドロキシデシル)-2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノンである。

【0008】イデベノンと組み合わせる使用される薬剤としては、アルツハイマー病治療・予防に適用されるものならいずれでも良く特に限定されるものではない。好ましくは、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物が挙げられる。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物としては、例えば以下の化合物などが挙げられる。1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アミノアクリジナミン 塩酸塩(タクリン, Tacrine) [ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(The New England Journal of Medicine) 327巻, 1253-1259頁(1992年)]。

【0009】特開平5-140149号公報またはUSP 5,273,974に記載の化合物(I)。

前記式(I)において、R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、たとえば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、架橋環式飽和炭化水素基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、シクロアルキル-アルキル基等が挙げられる。アルキル基としては、例えば、C₁₋₁₁アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等)などが用いられる。アルケニル基としては、例えば、直鎖または分枝状C₂₋₄アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル等)などが用いられる。アルキニル基としては、例えば、C₂₋₄アルキニル基(例えば、プロパルギル、2-ブチニル等)などが用いられる。シクロアルキル基としては、例えば、C₃₋₇シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)などが用いられる。架橋環式飽和炭化水素基としては、例えば、C₉₋₁₁架橋環式飽和炭化水素基(例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等)などが用いられる。アリール基としては、例えば、C₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等)などが用いられる。アラルキル基としては、例えば、C₇₋₁₀アラルキル基(例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、α-ナフチルメチルなどのフェニル-C₁₋₁₂アルキルまたはα-ナフチル-C₁₋₁₀アルキル等)などが用いられる。アリールアルケニル基としては、例えば、C₉₋₁₁アリールアルケニル基(例えば、スチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル-C₂₋₁₂アルケニル等)などが用いられる。アリールアルキニル基としては、例えば、C₉₋₁₁アリールアルキニ

10

20

30

40

50

ル基（例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロビニル、3-フェニル-1-プロビニルなどのフェニル-C₂₋₃アルキニル等）などが用いられる。シクロアルキル-アルキル基としては、例えば、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル等）などが用いられる。

【0010】R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の置換基としては、たとえば、C₁₋₄アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、ハロゲン化C₁₋₄アルキル（例、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなど）、ハロゲン原子（例、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシなど）、メルカプト、C₁₋₄アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど）、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、5ないし7員の環状アミノ（例、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、ホルミル、C₁₋₄アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁₋₄アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、アミノカルボニルオキシ、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ-カルボニルオキシ（例、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ、エチルメチルアミノカルボニルオキシなど）、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど）、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど）、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、カルバモイル、チオカ

ルバモイル、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど）、C₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル（例、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど）、C₆₋₁₀アリール（例、フェニル、ナフチルなど）、C₆₋₁₀アリールオキシ（例、フェノキシなど）、C₆₋₁₀アリール-カルボニル（例、ベンゾイルなど）、C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニルなど）、C₇₋₁₁アラルキル-カルバモイル（例、ベンジルカルバモイルなど）、C₆₋₁₀アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイルなど）、C₇₋₁₁アラルキル-カルボニルアミノ（例、ベンジルカルボニルアミノなど）、C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノなど）、C₇₋₁₁アラルキルスルホニル（例、ベンジルスルホニルなど）、C₆₋₁₀アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）、C₇₋₁₁アラルキルスルフィニル（例、フェニルスルフィニルなど）、C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノなど）などが挙げられる。上記C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₆₋₁₀アリール-カルボニル、C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₁アラルキル-カルバモイル、C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、C₇₋₁₁アラルキル-カルボニルアミノ、C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ、C₇₋₁₁アラルキルスルホニル、C₆₋₁₀アリールスルホニル、C₇₋₁₁アラルキルスルフィニルおよびC₆₋₁₀アリールスルホニルアミノは、さらに1~4個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、例えば、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₇₋₁₁アラルキルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ、ニトロ、C₁₋₄アルキル-カルボニルなどが用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、上記置換基を置換可能な位置に、1~5個有していてもよい。

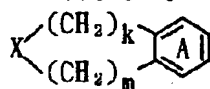
【0011】R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、好ましくは、直鎖または分枝状C₁₋₇アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）またはC₇₋₁₀アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等）などである。R²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、好ましくは、C₇₋₁₀アラルキル基（例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル）などである。

【0012】R¹で示される「置換基を有していてもよいアシル基」の「アシル基」としては、例えば、カルボン酸アシル基、スルホン酸アシル基、ホスホン酸アシル

基、置換オキシカルボニル基などが挙げられる。カルボン酸アシル基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、 C_{6-10} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル等）などが用いられる。スルホン酸アシル基としては、例えば、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル等）、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニル等）などが用いられる。ホスホン酸アシル基としては、例えば C_{1-6} アルキルホスホニル（例、メタンホスホニル、エタンホスホニル、プロパンホスホニル等）、 C_{6-10} アリールホスホニル（例、フェニルホスホニル等）などが用いられる。置換オキシカルボニル基としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）などが用いられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル-カルボニルが好ましい。 R^1 で示される「置換基を有していてもよいアシル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシなどが用いられる。該アシル基は、上記置換基を、置換可能な位置に1~3個、好ましくは1~2個有していてもよい。

【0013】前記式(1)において環Aで示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の置換基としては、例えば前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが1~3個用いられる。

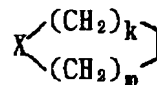
【0014】Xは、 $R^1-N<$ が好ましい。 R^1 は、水素*



で示される含窒素縮合複素環としては、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニン

*原子、直鎖または分枝状 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル等）、 C_{1-3} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、 C_{6-10} アリール-カルボニル（例えば、ベンゾイル等）、 C_{1-3} アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）などが好ましい。 R^2 は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル（例、メチル等）、ニトロおよび C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ等）から選ばれる置換基1~2個で置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル（例、ベンジル、 α -ナフチルメチル等）が好ましく、特にベンジル基が好ましい。環A上の置換基は、ハロゲン原子（例、フルオロ、クロロ等）、 C_{1-3} アルキル（例、メチル等）、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル（例、トリフルオロメチル等）、 C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ等）などが好ましく、特にフルオロが好ましい。 k および m としては、 k と m の和（ $k+m$ ）が、2~6の整数のとき、すなわち、式

【化3】



で表される環が、5~9員環を形成する場合は好ましい。さらに k および m の組み合わせとしては、 k が0のとき m が2,3,4または5である場合、 k が1のとき m が1,2または3である場合、 k が2のとき m が2である場合が好ましい。

式

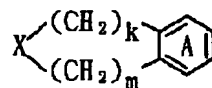
【化4】

(Xが $R^1-N<$ のとき)

等が好ましい。

【0015】

【化5】



(XがOのとき)

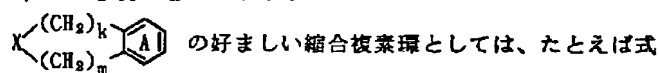
で示される含酸素縮合複素環としては、例えば、2,3-ジヒドロベンゾフラン、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン、3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン、1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン、1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾオキセピン、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾオキソシン、3,4,5,6-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾオキソシン、1,4,5,6-テトラヒドロ-

2H-3-ベンゾオキシシン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-ベンゾオキシニン、1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾオキシニン、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3-ベンゾオキシニン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-4-ベンゾオキシニン等が好ましい。

【化6】



で示される含硫黄縮合複素環としては、例えば、2, 3-ジヒドロ[b]チオフェン、1, 3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン、3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオ



【式中、R³は水素原子またはC₁₋₃アルキル基を示す】で示される含窒素縮合複素環などである。上記式中、R³で示されるC₁₋₃アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが用いられる。nは、1、2または3が好ましく、特に2が好ましい。

【0016】具体的には、XがR¹-N<(R¹が水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキル-カルボニル基またはC₁₋₃アラキル基である)または酸素原子、R²が(1)水素原子または(2)ハロゲン、C₁₋₃アルキル、ニトロおよびC₁₋₃アルコキシから選ばれる置換基1~2個で置換されていてもよいベンジル基、環Aがベンゼン環、およびkとmの和(k+m)が2~5の整数である式(I)であらわされる化合物が好ましい。前記式(I)で表される化合物の塩としては、生理学的に許容される塩が好ましい。該塩としては、例えば酸付加塩が挙げられ、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸)との塩、あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との塩が好ましい。また、該化合物が-COOHなどの酸性基を有している場合、化合物は、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム)または有機塩基(例えばトリエチルアミン)と塩を形成してもよい。化合物(I)は、好ましくは3-[1-(フェニルメチル)-4-ビベリジニル]-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン フマル酸塩である。

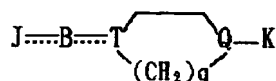
【0017】特開昭64-79151号公報またはUS

*オピラン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾチエピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾチオシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾチオシン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾチオシン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-ベンゾチオニン、1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾチオニン、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3-ベンゾチオニン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-4-ベンゾチオニン等が好ましい。

【化7】

P 4,895,841に記載の式

【化8】

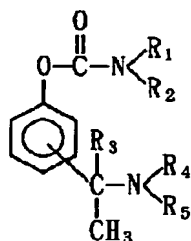


【式中、Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、(b)フェニルが置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル又は⑨式C₆H₅-CO-CH(CH₃)-で示される基、(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、(d)低級アルキル、又は(e)式R₄-CH=CH-(式中、R₄は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)で示される基；Bは式-(CHR₆)_n、-CO-(CHR₆)_n-で示される基、式-NR₆-(CHR₆)_n-(式中、R₆は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する)で示される基、式-CO-NR₆-(CHR₆)_n-(式中、R₆は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する)で示される基、式-CH=CH-(CHR₆)_n-で示される基、式-OCOO-(CHR₆)_n-で示される基、式-O-CO-NH-(CHR₆)_n-で示される基、式-NH-CO-(CHR₆)_n-で示される基、式-CH₂-CO-NH-(CHR₆)_n-で示される基、式-(CH₂)₂-CO-NH-(CHR₆)_n-で示される基、式-CH(OH)-(CHR₆)_n-で示される基(以上の式中、nは0又は1~10の整数を意味する。R₆は式-(CHR₆)_n-で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有

しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $=(CH-CH=CH)b-$ (式中、 b は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $=CH-(CH_2)c-$ (式中、 c は 0 又は 1~9 の整数を意味する) で示される基、式 $=(C(H-CH)d-$ (式中、 d は 1~5 の整数を意味する) で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ で示される基、式 $-CH(CH_3)-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基； T は窒素原子又は炭素原子； Q は窒素原子、炭素原子又は式 $>N-O$ で示される基； K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されていてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ヒリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基； q は 1~3 の整数を意味する) で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩。このうち、好ましくは、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン 塩酸塩 (ドネペジル, donepezil, E2020) である。

【0018】9-アミノ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリン (イピダクリン, ipidacrine) 【特開昭59-55830号公報, USP 4,550,113】。

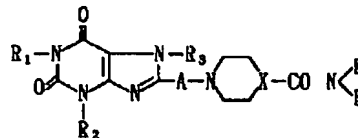
【0019】特開昭61-225158号公報またはUSP 4,948,807に記載の式【化9】



〔式中、 R_1 は、水素、低級アルキル、シクロヘキシル、アリルまたはベンジルであり、 R_2 は、水素、メチル、エチルまたはプロピルであるか、または R_1 および R_2 は、一緒になって、これらが結合する窒素と共にモルホリノまたはピペリジノ基を形成し、 R_3 は、水素または低級アルキルであり、 R_4 および R_5 は、同一または異なって、それぞれ低級アルキルであり、ジアルキルアミノアルキル基はメタ、オルトまたはパラ位に位置する〕で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩。このうち、好ましくは、(S)-N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]

フェニルエステル (リバスチグミン, rivastigmin, SDZ-ENA-713) である。

【0020】特開昭60-174788号公報またはUSP 4,599,338に記載の式【化10】



〔式中、 R_1 は、水素及び直鎖及び分枝鎖状の ($C_1 \sim C_4$) アルキルより成る群から選ばれ、 R_2 は、水素、直鎖及び分枝鎖状の ($C_1 \sim C_4$) アルキル基及び二重結合を含有するこれらの基より成る群、及びベンジルから選ばれ、 R_3 は、水素及びメチルより成る群から選ばれ、 A は、 n が 1~4 の整数であるポリメチレン鎖 $(CH_2)_n$ 及び n が 1 より大きいときはヒドロキシで置換された如き鎖より成る群から選ばれ、 X は、窒素及び $>CH-NH-$ より成る群から選ばれ、置換基 R は、1~5 の炭素原子を有するアルキル基より成る群からそれぞれ選ばれるかまたは 2 つが一緒になって、これらが結合している窒素原子と共に一つ又は二つの異種原子を有する複素環基を形成するように、4~6 炭素原子を有するポリメチレン鎖及び酸素及び硫黄原子より成る群から選ばれる一つの異種原子を含有する如き鎖より成る群から選ばれる〕のキサンチン化合物、及びその生理学的に許容し得る酸付加塩より成る群から選ばれる化合物。このうち、好ましくは、8-[3-[4-(ジエチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,3,7-トリメチルキサンチン 塩酸塩 (スタコフィリン, stacofylline, S-9977) である。

【0021】4a, 5, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-3-メトキシ-11-メチル-6H-ベンゾフロ[3a, 3, 2-ef][2]ベンズアゼピン-6-オール (ガランタミン, Galanthamine) 【例, ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (European Journal of Medicinal Chemistry), 27巻, 565-570頁 (1992年), サイコファルマコロジー (Psychopharmacology), 121巻, 164-172頁 (1995年)】。

【0022】(2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-ホスホン酸 ジメチルエステル (メトリフォネート, Metrifonate) 【例, ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム (Journal of Cerebral BloodFlow and Metabolism), 16巻, 1014-1025頁 (1996年)】。

【0023】イデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物との組み合わせの好ましい例としては、イデベノンと 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブ

ロバノン フマル酸塩との組み合わせである。また、イデベノンとドネベジルとの組み合わせも好ましい。

【0024】本発明のアルツハイマー病治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤は、イデベノンおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物を組み合わせる製剤であり、これらの化合物をそれぞれ単独で、または、適宜薬理学的に許容され得る担体もしくは賦形剤と混合した後に組み合わせる医薬組成物であり、経口的に用いることができる。本発明のアルツハイマー病治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤は、たとえば

(1)上記の化合物を、公知の製剤学的製造法に準じ、所望により適宜製剤学的に許容され得る賦形剤等と共に混合して一剤とする、(2)上記化合物をそれぞれ、所望により製剤学的に許容され得る賦形剤等を用いて各製剤とし組み合わせる使用する場合、または(3)それぞれの化合物を適宜賦形剤と共にそれぞれ製剤化したものをセットとしてもよい。本発明の製剤は、それぞれの化合物が別々に製剤化されている場合、本発明の目的が達成される限り、製剤を別々に、同時にまたは時間差をおいて、同一の投与対象に用いてもよく、各製剤の投与回数は異なってもよい。本発明のアルツハイマー病治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤は、患者に経口的に投与する剤形であればいずれでも良く、例えば錠剤、細粒剤、カプセル剤、顆粒剤などが挙げられる。中でも錠剤、細粒剤およびカプセル剤等が好ましい。かかる本発明製剤は、自体公知の手段またはそれに準じて製造され、一般的に使用されている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等が適宜用いられる。賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、デンプン、マンニト、ソルビット、セルロース、タルク、シクロデキストリンなどが挙げられる。結合剤としては、例えばセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、白糖、デンプンなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばタルクなどが挙げられる。また、必要に応じ、徐放性製剤であっても良く、該徐放性製剤は、自体公知の方法、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤を油脂類(例、トリグリセライド等)、ポリグリセリンの脂肪酸エステル類、ヒドロキシプロピルセルロースなどを用いてコーティングする方法等により製造される。

【0025】例えばイデベノンを含む医薬組成物を作成する場合、自体公知の方法、例えば特開平3-81218号公報、特公平1-12727号公報、特公昭63-51123号公報、特公平1-39405号公報などに記載の方法またはこれらに準じた方法に従い、種々の剤形(例、錠剤、カプセル剤、細粒剤、顆粒剤、散剤など)として製造される。上記の医薬組成物において、1錠当たりイデベノン30mg以上含有する錠剤、1カ

プセル当たりイデベノン30mg以上含有するカプセル剤、1服当たりイデベノン30mg以上含有する細粒剤、1服当たりイデベノン30mg以上含有する顆粒剤が好ましい。本発明のアルツハイマー病の治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤は、アルツハイマー病患者、とりわけアルツハイマー型老年期痴呆症患者およびアルツハイマー病患者の治療・予防および/または症状進展抑制に有用である。さらに脳卒中後遺症、脳血管性痴呆症等の治療にも有用である。本発明のアルツハイマー病の治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤は低毒性であり、安全にヒトに経口投与することができる。本発明のアルツハイマー病の治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤の投与量は剤形、使用する有効成分の種類、投与方法によって異なる。

【0026】イデベノンの投与量は、1日当たり約90mg~3000mg、好ましくは1日当たり約180mg~1500mg、さらに好ましくは1日当たり約270mg~1440mgである。アルツハイマー病の症状の程度により、投与量は適宜増減される。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物の投与量は、その化合物の種類により異なるが、一般に、末梢神経症状〔主に副交感神経に基づく作用(例、下痢、涙、よだれなどの症状)〕が顕著に発現しない投与量であればよい。例えば3-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノンフマル酸塩(以下、化合物Aと略記)を投与する場合、その投与量は、1日当たり約1mg~300mg、好ましくは1日当たり約8mg~120mgである。例えば2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]メチル]-1H-インデン-1-オン 塩酸塩(donepezil, E2020)を投与する場合、その投与量は、1日当たり約0.1mg~50mg、好ましくは1日当たり約0.5mg~10mgである。例えばタクリンを投与する場合、その投与量は、1日当たり約10mg~500mg、好ましくは1日当たり約50mg~200mgである。例えばイピダクリン(例、イピダクリン)を投与する場合、その投与量は、1日当たり約10mg~500mg、好ましくは1日当たり約100mg~300mgである。例えば(S)-N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルエステル(rivastigmin, SDZ-ENA-713)を投与する場合、その投与量は、1日当たり約1mg~50mg、好ましくは1日当たり約5mg~20mgである。例えば8-[3-[4-(ジェチルカルバモイル)ビペラジン-1-イル]プロピル]-1,3,7-トリメチルキサンチン 塩酸塩(stacofylline, S-9977)を投与する場合、その投与量は、1日当たり約1mg~500mg、好ましくは1日当たり約10mg~200mgである。

【0027】該アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物は、イデベノンの投与量により適宜増減してもよい。投与割合は、イデベノン1重量部に対し、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物0.0005～1重量部である。さらに、本発明のアルツハイマー病の治療・予防剤および痴呆症進展抑制剤は、イデベノンおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のほかに、たとえば中枢性薬剤〔例、抗不安薬、睡眠導入剤、精神分裂病治療剤、パーキンソン氏病治療剤、脳機能改善剤（例、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤など）〕、降圧剤、糖尿病治療剤、抗高脂血症剤、栄養剤（例、ビタミン剤など）、消化吸収促進剤、胃腸薬などと併用しても良い。

【0028】

【発明の実施の形態】以下に実験例および製剤例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。

【実施例】

実験例1

老齢ラットにおける学習障害に対するイデベノンおよび化合物Aの併用投与による改善作用を調べた。

（実験方法）若齢（3カ月齢）フィッシャー（Fischer）344系雄性ラットおよび老齢（27カ月齢）のフィッシャー（Fischer）344系雄性ラットを用いた。老齢ラットを、以下の4群に分けた。

- 1) コントロール群：無処置
- 2) イデベノン群：イデベノン 3mg/kg 連続経口投与
- 3) 化合物A群：化合物A 0.3mg/kg 連続経口投与
- 4) 併用群：イデベノン 3mg/kg および化合物A 0.3mg/kg 連続経口投与

併用群においては、化合物A投与30分後にイデベノンを投与した。薬物投与14日目より受動的回避学習、投与20日目よりモリス型水迷路学習課題を行った。各行動実験日では、イデベノンおよび化合物Aは、それぞれ試行の開始30分前および1時間前に投与された。

1. 受動的回避学習

受動的回避学習は、明暗箱を用いて行った。明室に若齢ラット（無処置、10例）および老齢ラット（コントロール群：9例、イデベノン群：7例、化合物A群：8例、併用群：8例）を入れ、10秒後にスライドドアを開け、ラットが暗室に移動した後、ドアを閉めた状態で、約10秒間留まらせた。かかる慣れ（馴化）試行の1～2時間後に獲得試行を行った。獲得試行においては、ラットが暗室に移動した後、床グリッドより0.4mA、3秒間のフットショック（footshock）を負荷した。獲得試行24時間後に保持試行を行った。各試行において、スライドドアを開けてから動物が暗室に移動するまでの潜時を測定した。

2. モリス型水迷路学習

若齢ラット（無処置、10例）および老齢ラット（コントロール群：7例、イデベノン群：6例、化合物A群：6

例、併用群：6例）を用いて水迷路学習を行った。水泳訓練および水から逃れる動機付けのために行った初期訓練試行（pretraining）では、直径80cmの水槽を用いて、プラットフォームが見える状態で4試行を行った。翌日より水迷路実験用の直径120cmの水槽を用い、プラットフォームを水面下に配置して、一日1セッション（4試行）の学習試行を3日間行った。

【0029】（実験結果）

1. 受動的回避学習

慣れ試行および獲得試行における潜時は、老齢ラットと若齢ラットの間で差はなく、薬物処置もこれに影響を与えなかった。ショック負荷24時間後の保持試行においては、イデベノン群および化合物A群は、老齢ラットの学習障害を改善する傾向を示したが、その作用は有意ではなかった。一方、併用群は、コントロール群に比較して有意な改善作用を示した〔図1〕。これより、イデベノン単独投与および化合物A単独投与は老齢ラットにおける受動的回避学習障害を改善しなかったのに対し、イデベノンと化合物Aとの併用投与は、老齢ラットの学習障害を改善したことがわかる。

2. 水迷路学習

水泳訓練および水から逃れる動機付けを一定にするための初期訓練試行におけるプラットフォームまでの逃避するまでの潜時においては、群間の差は認められなかった。引き続き行った水迷路学習成績を、1日の4試行を1セッションとし、ラットがプラットフォームへ逃避するまでの平均潜時を〔図2〕に示す。コントロール群の潜時は、訓練によってもほとんど短縮しなかった。イデベノン投与群は訓練後半において若干の水迷路学習障害の改善傾向を示した。化合物A群は、訓練2日目に潜時の短縮を示したが、3日目の成績はコントロール群と変わらなかった。一方、併用群は、実験2および3日目に明らかな改善作用を示した。〔図2〕の結果を二元配置分散分析に従って解析すると、群間に有意な差（ $F(4, 30) = 9.49$, $P < 0.01$ ）および訓練による影響（ $F(2, 60) = 7.06$, $P < 0.01$ ）が認められた。全試行の平均逃避潜時を群間で比較すると、コントロール群は、若齢ラットに比べ、有意な到達時間の延長を示し（ $P < 0.01$ ）、明らかな学習障害を示した。イデベノン群および化合物A群は、それぞれコントロール群に比べ有意な平均逃避潜時の短縮を示さなかったが、併用群はコントロール群に比べ有意な潜時の短縮を示した（ $P < 0.01$ ）。これより、イデベノン単独投与および化合物A単独投与は老齢ラットにおける水迷路学習障害を改善しなかったのに対し、イデベノンと化合物Aとの併用投与は、老齢ラットの水迷路学習障害を改善したことがわかる。

【0030】実験例2

老齢ラットにおける学習障害に対するイデベノンおよびドネベジル（以下、化合物Bと略記）の併用投与による

改善作用を検討した。

(実験方法) 若齢(3カ月齢)フィッシャー(Fischer) 344系雄性ラットおよび老齢(27カ月齢)のフィッシャー(Fischer) 344系雄性ラットを用いた。老齢ラットを、以下の4群に分けた。

- 1) コントロール群: 生理食塩水投与
- 2) イデベノン群: イデベノン 3mg/kg 連続経口投与
- 3) 化合物A群: 化合物B 0.3mg/kg 連続経口投与
- 4) 併用群: イデベノン 3mg/kg および化合物B 0.3mg/kg 連続経口投与

併用群においては、化合物B投与30分前にイデベノンを投与した。薬物投与14日目より受動的回避学習、投与20日目よりモリス型水迷路学習課題を行った。各行動実験日では、イデベノンおよび化合物Bは、それぞれ試行の開始30分前および1時間前に投与された。

1. 受動的回避学習

受動的回避学習は、明暗箱を用いて行った。明室に若齢ラット(生理食塩水投与、10例)および老齢ラット(コントロール群: 10例、イデベノン群: 10例、化合物B群: 10例、併用群: 10例)を入れ、10秒後にスライドドアを開け、ラットが暗室に移動した後、ドアを閉めた状態で、約10秒間留まらせた。かかる馴化試行の1~2時間後に獲得試行を行った。獲得試行においては、ラットが暗室に移動した後、床グリッドより0.4mA、3秒間のフットショック(footshock)を負荷した。獲得試行24時間後に保持試行を行った。各試行において、スライドドアを開けてから動物が暗室に移動するまでの潜時を測定した。

2. モリス型水迷路学習

若齢ラット(生理食塩水投与、10例)および老齢ラット30

製剤例1

イデベノン90mg錠剤

イデベノン

90,000g

乳糖(EP)

233,186g

アルファー化デンプン

11,210g

カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩(ECG 505)

67,270

g

ステアリン酸マグネシウム(EP)

1,120g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースUSP(Pharmacoat 606)

5,573g

ポリエチレングリコール(NF 6000)

1,393g

プロピレングリコール(EP)

465g

タルク(EP)

1,858g

酸化チタン(EP E171)

2,786g

赤色色素30(E172)

139g

全量

415,000g

上記の製剤用賦形剤に、イデベノンおよび水を加え練合後、乾燥した。得られた乾燥練合物に、上記の崩壊剤および滑沢剤を加え均一化した後、圧縮錠剤機で圧縮し、錠剤1錠あたりイデベノン90mgを含有する錠剤(直

50

*ト(コントロール群: 10例、イデベノン群: 10例、化合物B群: 10例、併用群: 10例)を用いて水迷路学習を行った。水泳訓練および水から逃れる動機付のために行った初期訓練試行(pretraining)では、直径80cmの水槽を用いて、ブラットフォームが見える状態で4試行を行った。翌日より水迷路実験用の直径120cmの水槽を用い、ブラットフォームを水面下に配置して、学習試行を行った。

【0031】(実験結果)

10 1. 受動的回避学習

コントロール群は若齢ラット群に比べ、有意な回避時間の短縮を示す。本条件下では、イデベノン群および化合物B群は老齢ラットにおける学習障害に対し有意な改善作用を示さない。一方、併用群は、コントロール群に比較して有意な改善作用を示す。これより、イデベノンと化合物Bとの併用投与は、老齢ラットの学習障害を改善することがわかる。

2. 水迷路学習

水泳訓練および水から逃れる動機付けを一定にするための初期訓練試行におけるブラットフォームまでの逃避するまでの潜時においては、群間の差は認められない。水迷路学習においては、コントロール群は若齢ラット群に比較し、水面下のブラットフォームを見つけるまでの潜時の有意な延長を示す。本条件下では、イデベノン群および化合物B群は有意な学習障害改善作用を示さない。一方、併用群は明確な改善作用を示す。これより、イデベノンと化合物Bとの併用投与は、老齢ラットの水迷路学習障害を顕著に改善することを示す。

【0032】

径11mm、厚さ4.3mm、重量415mg)100万個を製造した。

【0033】

製剤例2

イデベノン120mg錠剤

イデベノン	120,000g
乳糖(EP)	203,186g
アルファー化デンプン	11,210g
カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩(ECG 505)	67,270g
ステアリン酸マグネシウム(EP)	1,120g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースUSP(Pharmacoat 606)	5,573g
ポリエチレングリコール(NF 6000)	1,393g
プロピレングリコール(EP)	465g
タルク(EP)	1,858g
酸化チタン(EP E171)	2,786g
赤色色素30(E172)	139g
全 量	415,000g

上記の製剤用賦形剤に、イデベノンおよび水を加え練合し、さらに練合物を乾燥した。得られた乾燥物に、上記の崩壊剤および滑沢剤を加え均一化した後、圧縮錠剤機で圧縮し、錠剤1錠あたりイデベノン120mgを含有する錠剤(直径11mm, 厚さ4.3mm, 重量415mg)100万個を製造した。

【0034】

製剤例3

化合物A含有製剤

化合物A	1g
乳糖	19g
トウモロコシ澱粉	50g
ステアリン酸マグネシウム	2g
全 量	72g

上記の化合物A、乳糖およびトウモロコシ澱粉(20g)を混和した。得られた混和物を、トウモロコシ澱粉(15g)および水(25ml)から作成されたペーストとともに顆粒化し、これにトウモロコシ澱粉(15g)およびステアリン酸マグネシウム(2g)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮し、錠剤1錠あたり化合物Aを0.5mg含有する錠剤(直径3mm)2000個を

製造した。

【0035】

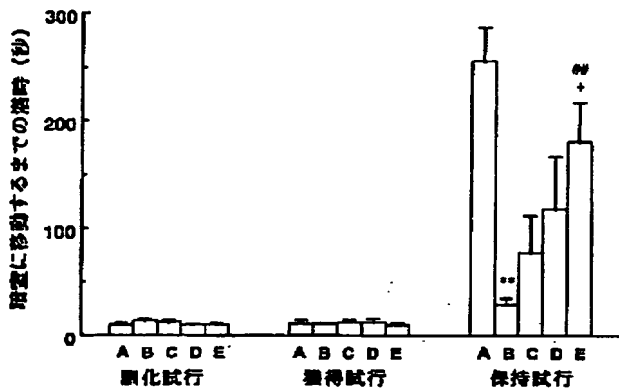
【発明の効果】本発明のイデベノンとアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせる合剤、これらの併用剤または併用治療法は、安全に、痴呆症患者、とりわけアルツハイマー型老年期痴呆症患者およびアルツハイマー病患者に適用でき、痴呆症の諸症状を顕著に改善する。

【図面の簡単な説明】

【図1】老齢ラットの受動的回避学習障害に対するイデベノンおよび化合物Aの併用投与による改善作用の結果を示すグラフ。図中、Aは若齢ラット群(無処置)、Bはコントロール群、Cは化合物A群、Dはイデベノン群、およびEは併用群を示す。

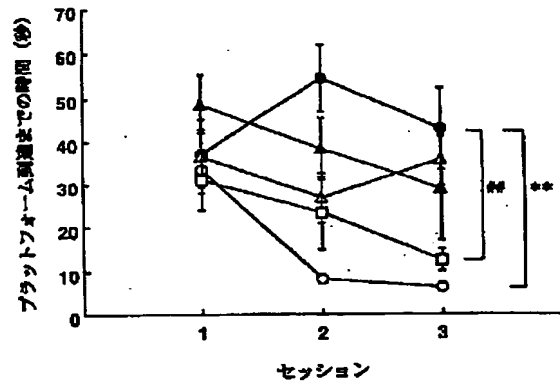
【図2】老齢ラットの水迷路学習障害に対するイデベノンおよび化合物Aの併用投与による改善作用の結果を示すグラフ。図中、-○-は若齢ラット群(無処置)、-●-はコントロール群、-△-は化合物A群、-▲-はイデベノン群、および -□-は併用群を示す。

【図1】



** P<0.01: A (若齢ラット群) と比較 (Mann-Whitney U test)
 ## P<0.01: B (コントロール群) と比較 (Mann-Whitney U test)

【図2】



** P<0.01: A (若齢ラット群) と比較 (Dunnet test)
 ## P<0.01: B (コントロール群) と比較 (Dunnet U test)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

// C 0 7 D 401/06

識別記号

2 2 3

F I

C 0 7 D 401/06

2 2 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)